

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 38/16, A61P 11/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/33863 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 2000 (15.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09791 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Dezember 1999 (10.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 56 897.5 10. Dezember 1998 (10.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIOTEC- CON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULTING MBH [DE/DE]; Tegeler Weg 33, D-10589 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BIGALKE, Hans [DE/DE]; Böttcherstrasse 4, D-30419 Hannover (DE). FREVERT, Jürgen [DE/DE]; Weimarerstrasse 6, D-10625 Berlin (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR THE SUPPRESSION OF SNORING NOISES (54) Bezeichnung: THERAPEUTIKUM ZUR UNTERDRÜCKUNG VON SCHNARCHGERÄUSCHEN (57) Abstract <p>The invention relates to a therapeutic agent for the suppression of snoring noises which consists of a clostridium toxin or a complex of said toxin or contains a toxin or toxin complex.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das durch ein Clostridium-toxin oder einen Komplex dieses Toxins oder einen Gehalt an Toxin oder Komplex gekennzeichnet ist.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen

Hintergrund der Erfindung:

Nächtliches Schnarchen ist nicht nur ein psychosoziales Problem. Dieses Leiden stellt einen Risikofaktor für Erkrankungen des kardiovaskulären Systems dar, wie Hypertonie (Kleitmann 1963; Lugaresi et al. 1983; Hoffstein et al. 1991) und myocardiale (Waller und Bhopal 1989; Koskenvuo et al. 1985) sowie zentrale Ischämie (Koskenvuo et al. 1987). Weiterhin sind Patienten mit verengten Atemwegen besonders bedroht, eine Schlafapnoe zu entwickeln, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (He et al. 1988; Hoch et al. 1986).

Der weiche Gaumen setzt sich aus den quergestreiften Muskeln M. tensor veli palatini, M. pterygoideus, M. genioglossus, M. geniohyoideus und M. sternohyoideus zusammen. Während der Einatmung werden einige dieser Muskel aktiviert. Der Grad der Aktivierung hängt weiterhin von einigen anderen Faktoren ab, die im Einzelnen noch nicht geklärt sind. Eine Störung des Zusammenspiels der Muskeln kann Schnarchen auslösen. Eine Ursache des Schnarchens ist ein erhöhter Tonus des M. tensor veli

palatini während der Tiefschlafphase. In der REM-Phase sinkt der Muskeltonus, und das Schnarchen nimmt ab bzw. hört auf (Lugaresi et al. 1994). Wird jedoch die Anspannung der Muskulatur erhöht, entsteht ein Resonanzboden, der durch die vorbeistreichende Atemluft in Schwingungen gerät. Liegt die Schwingfrequenz über 20 - 30 Hz, wird sie hörbar. Je höher die Frequenz der Schwingung ist, desto höher wird die Tonlage des Schnarchens. Die Frequenz hängt von der Anspannung des Muskels ab: ein stärker angespannter Muskel schwingt mit einer höheren Frequenz als ein leicht angespannter, ein erschlaffter Muskel schwingt nicht. Die Lautstärke des Schnarchens korreliert mit der Schwingungsamplitude, die von der Geschwindigkeit der vorbeistreichenden Atemluft bestimmt wird.

Werden die pathologisch tonisierten, quergestreiften Muskel mit einem langwirksamen Muskelrelaxants paralyziert, unterbleiben die verstärkten Muskelanspannungen während der Tiefschlafphase, und es tritt kein Schnarchen auf.

Die Botulinumtoxine der Typen A, B, C1, D, E, F und G (BoNT/X) sind stark wirksame Neurotoxine, die eine über mehrere Wochen anhaltende Paralyse quergestreifter Muskeln auslösen (Ahnert-Hilger und Bigalke 1995). Die Ursache der Paralyse ist eine Hemmung der Azetylcholinfreisetzung aus den die Muskel versorgenden Nervenenden. Die Toxine sind Proteine und bestehen aus zwei miteinander kovalent verbundenen, ungleich großen Untereinheiten mit einer Gesamtmasse von M_r 150.000. Einige dieser Neurotoxine sind in einen Komplex (Gesamtmasse: M_r 900.000) eingebettet, der aus Hämagglutininen und nicht-toxischen Proteinen besteht (Inoue et al. 1995). Zur Muskelparalyse ist ausschließlich die Anwesenheit des Neurotoxins erforderlich, welches mit seiner größeren Kette, der C-terminalen Untereinheit des Toxins, an Rezeptoren bindet, die nur an Nervenzellen vorkommen. Über eine rezeptorvermittelte Endozytose wird das Toxin in Nervenzellen aufgenommen. Dort spalten die leichten Ketten, die N-terminalen Untereinheiten, zelleigene Proteine, die eine Schlüsselrolle bei der Verschmelzung transmitterenthaltender Vesikel mit der Plasmamembran einnehmen (Schiavo und Montecucco 1997). Als Folge der Spaltung unterbleibt die Fusion, und die

Freisetzung des Transmitters ist blockiert: der Muskel kann nicht mehr kontrahiert werden. Am Sekretionsprozeß bzw. der Freisetzung sind mehrere der zelleigenen Proteine (Fusionsproteine) beteiligt, die in den Membranen sekretorischer Vesikel und/oder in der Plasmamembran vorhanden sind. Sie können auch im Zytosol vorkommen. Zu diesen Proteinen gehören SNAP 25, Synaptobrevin (VAMP) und Syntaxin bzw. deren Isoformen. Diese Proteine bilden den sogenannten Fusionskomplex, der die sekretorischen Vesikel an der Innenseite der Plasmamembran fixiert. Die Fixation geht der Membranverschmelzung voraus, die durch einen spannungsvermittelten Ca^{++} -Einstrom ausgelöst wird. Durch Inaktivierung auch nur eines der Fusionsproteine, etwa durch proteolytische Spaltung, wird die Bildung des Fusionskomplexes verhindert. Die Fusionsproteine sind die Zielmoleküle der leichten Ketten der oben genannten Neurotoxine. So spalten BoNT/B, D, F und G VAMP, während BoNT/A, C1 und E SNAP 25 inaktivieren und Syntaxin von BoNT/C1 zerschnitten wird. VAMP wird darüber hinaus noch von Tetanustoxin (TeNT) inaktiviert, einem Gift, welches ebenfalls zur Gruppe der Clostridien-Neurotoxine gehört (Ahnert-Hilger und Bigalke 1995).

BoNT/A wird bereits therapeutisch genutzt zur Behandlung verschiedener Formen lokaler, oft sehr schmerzhafter und den Patienten stark beeinträchtigenden Muskelverspannungen, z.B. von Torticollis spasmodicus, Blepharospasmus, diversen Spastizitäten usw. (Cardoso und Jankovic 1995). Das Toxin wird in den betroffenen Muskel injiziert. Nach wenigen Tagen ist der Muskel paralysiert. Der Patient wird schmerzfrei und kann wieder seinen täglichen Verpflichtungen nachkommen. Unerwünschte Wirkungen treten selten auf und sind, wie die erwünschten Wirkungen, voll reversibel.

Beschreibung der Erfindung

Eine Beseitigung des Schnarchens ließe sich erreichen, wenn es gelänge, den erhöhten Tonus der Gaumenmuskulatur in der Tiefschlafphase zu unterdrücken. Da die Tonuserhöhung auf eine gesteigerte Azetylcholinfreisetzung zurückzuführen ist, kann die

Blockade der Freisetzung die Muskulatur erschlaffen lassen und das Schnarchen beseitigen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch Therapeutika zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen gelöst, die durch ein Clostridium-toxin oder einen Komplex dieses Toxins oder einen Gehalt an Toxin oder Komplex gekennzeichnet sind.

So betrifft die Erfindung ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das durch hochreines Clostridium-toxin BoNT/A gekennzeichnet ist.

So kann BoNT/A in geringer Dosierung in den betroffenen Muskel des weichen Gaumens, z.B. in den M. tensor veli palatini injiziert werden. Mit der gleichen Injektionstechnik wird bereits die spasmodische Dysphonie behandelt, die ebenfalls auf einer Tonuserhöhung bestimmter Muskeln des weichen Gaumens beruht (Schönweiler et al. 1998).

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das durch hochreines Clostridium-toxin BoNT/B, BoNT/C1, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F und/oder BoNT/G gekennzeichnet ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das durch hochreines Clostridium-toxin TeNT gekennzeichnet ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das

- (i) durch ein Hybridprotein als Clostridium-toxin, bestehend aus einer leichten Untereinheit eines Clostridium-toxins der folgenden Gruppe und aus einer schweren Untereinheit eines anderen Clostridium-toxins derselben folgenden Gruppe, bestehend aus: BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C1, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G und TeNT; oder
- (ii) durch ein Gemisch von Hybridproteinen gemäß (i) gekennzeichnet ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das durch einen Komplex, umfassend

- (i) ein Clostridium-toxin oder ein Hybridprotein und
- (ii) ein oder mehrere therapeutisch verträgliche Hämagglutinine und/oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche nicht-toxische Proteine gekennzeichnet ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das durch einen Komplex vom Wildtyp gekennzeichnet ist.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es sich bei dem Clostridium-toxin um ein rekombinantes Protein handelt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es sich bei dem Clostridium-toxin um ein lyophilisiertes Produkt handelt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es als wässrige Lösung vorliegt, insbesondere als wässrige Injektionslösung.

Ferner betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Clostridium-toxin oder sein Komplex in physiologischer Kochsalzlösung vorliegen.

Schließlich betrifft die Erfindung ein Therapeutikum, das durch Liposomen als Träger für das Clostridium-toxin oder seinen Komplex gekennzeichnet ist.

Die Applikation reinen Neurotoxins ist gegenüber der Injektion des Komplexes bevorzugt, denn nur das Neurotoxin trägt das Wirkprinzip. Da das Neurotoxin eine kleinere Molekülmasse als der Komplex besitzt, verteilt es sich durch Diffusion schnell im Muskelgewebe, bindet an Rezeptoren und hemmt die Azetylcholinfreisetzung, nachdem es in das Nervenende aufgenommen wurde. Die anderen körperfremden Proteine hätten keine Eigenwirkung bezüglich der Muskelparalyse. Sie trügen aber zur Stimulation des Immunsystemes bei, weil sie als Immunadjuvantien

wirken und die Immunreaktionen verstärken. Die stärkere Immunantwort ist erwünscht bei Impfungen. Im Falle des Schnarchtherapeutikums könnte jedoch eine Immunreaktion zu einer unerwünschten Bildung von Antikörpern führen, die das Toxin bei einer erneuten Gabe neutralisieren würden, bevor es wirken könnte.

Alle Körperöffnungen, und so auch der Nasen-Rachen Bereich, sind reich an lymphatischem Gewebe, das die Eintrittspforten vor schädigenden Substanzen schützt. Kommt es zu Verletzungen und Eindringen körperfremder Substanzen in diesem Bereich, werden Makrophagen angelockt, die die Fremdstoffe aufnehmen, verdauen und Fragmente der Fremdstoffe mit zelleigenen Proteinen auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. In der Milz und anderen lymphatischen Geweben erkennen Lymphozyten die Fragmente und bilden Immunglobuline, die frei im Gewebe liegende Fremdstoffe binden und diese neutralisieren.

Das Ausmaß der Anlockung der Makrophagen hängt unter anderem von der Konzentration an Fremdstoffen und von der Verfügbarkeit von Makrophagen ab. Die Verfügbarkeit von Makrophagen kann nicht beeinflußt werden, und der Gaumenbereich ist reich an diesen Zellen. Um die Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort gering zu halten, muß die Masse von Fremdproteinen, i.e. Neurotoxin und Hämagglutinine, so gering wie möglich sein, denn Makrophagen, die in großer Anzahl von nicht-wirksamen Fremdstoffen (Immunadjuvanzen) angelockt werden, nehmen natürlich auch das im Gewebe liegende Neurotoxin auf. Die Masse des Neurotoxins läßt sich durch ein BoNT mit hoher biologischer Aktivität auf eine gerade noch wirksame Dosis reduzieren. Da die Begleitproteine nicht zur erwünschten Wirkung beitragen, können sie erfindungsgemäß entfernt werden.

Beispiel 1:

Eine indirekte Injektion unter Videolaryngoskopie wurde an drei gesunden, aufrecht sitzenden Männern vorgenommen. Dreißig Minuten vor der Toxininjektion wurde Atropinsulfat (0,5 mg) subcutan

appliziert, um die Speichelsekretion zu unterdrücken. Der Oropharynx, der Mesopharynx und der Larynx wurden oberflächlich mit Tetracainhydrochlorid (1 %) anästhesiert, dem Adrenalinhydrochlorid (1,2 mg) zugesetzt war, um eine lokale Gefäßkonstriktion zu erzeugen. Lyophilisiertes, gereinigtes BoNT/A (i.e. frei von körperfremden Begleitproteinen; BioteCon, Berlin) wurde in physiologischer Kochsalzlösung p.i. gelöst (300 pg/ml). Die Injektion erfolgte mit einer gebogenen Injektionskanüle unter Videokontrolle. Die Männer wurden aufgefordert, beim Einstechen der Kanüle normal zu atmen. An drei Stellen des M. tensor veli palatini wurden bei dem ersten Probanden jeweils 100 µl, bei dem zweiten 200 und bei dem dritten 300 µl injiziert. Die Dosis des Toxins lag somit bei 50 - 150 pg/Gaumen, das entspricht 8 - 25 U. Die Gaumenmuskulatur erschlaffte daraufhin innerhalb von 3 - 5 Tagen. Die Wirkung des Toxins hielt für 3 - 4 Monate an. Nach dieser Zeitspanne traten, zuerst leise, dann immer lauter werdend, die Schnarchgeräusche wieder auf.

Sowohl subjektiv (Befragung des Partners) als auch objektivierbar durch Messungen wurde eine Reduktion des Schnarchens festgestellt. Der Grad der Erschlaffung der Gaumenmuskel wurde durch eine Frequenzanalyse der Schnarchgeräusche ermittelt. Abhängig von der Toxindosis nahm die Frequenz der Schnarchgeräusche ab. Weiterhin nahm die Lautstärke des Schnarchens ab, welches auf einer Vergrößerung des Querschnittes der oberen Luftwege beruhte. Durch die Vergrößerung nimmt die Strömungsgeschwindigkeit der Atemluft ab, wodurch die Amplitude der Schwingung des weichen Gaumens geringer wurde. Schluck- oder Sprechstörungen traten nicht auf.

Beispiel 2:

Wie unter Beispiel 1 beschrieben, wurde einer Versuchsperson BoNT/B in den M. tensor veli palatini injiziert. Die Gesamtdosis betrug 15 pg, die auf vier Injektionspunkte verteilt wurden. Das Injektionsvolumen betrug 1 ml. Die Gaumenmuskulatur erschlaffte daraufhin innerhalb von 3 - 5 Tagen. Die Wirkung des Toxins hielt

für ca. 6 Wochen an. Nach dieser Zeitspanne traten, zuerst leise, dann immer lauter werdend, die Schnarchgeräusche wieder auf.

Sowohl subjektiv (Befragung des Partners) als auch objektivierbar durch Messungen wurde eine Reduktion des Schnarchens festgestellt. Der Grad der Erschlaffung der Gaumenmuskel wurde, wie schon unter Beispiel 1 beschrieben, objektiviert. Schluck- oder Sprechstörungen traten auch nach Injektion dieses Subtyps nicht auf.

Beispiel 3:

Wie unter Beispiel 1 beschrieben, wurde einer Versuchsperson BoNT/C1 in den M. tensor veli palatini injiziert. Diese Versuchsperson wurde seit mehreren Jahren wegen eines torticollis spasmodicus mit BoNT/A-Komplex (BOTOX, Merz GmbH & Co. KG) behandelt. Vor einem Jahr (1997) konnte keine Paralyse der Halsmuskulatur trotz einer Verdopplung der Dosis von 150 U auf 300 U mehr ausgelöst werden. Daraufhin wurden bei diesem Patienten mit Hilfe eines isolierten Nerv-Muskelpräparates neutralisierende Antikörper nachgewiesen (Göschel et al. 1997). Um auch diesen Patienten von seinem Schnarchen zu befreien, bekam er BoNT/C1. Die Gesamtdosis betrug 50 pg, die auf vier Injektionspunkte verteilt wurden. Die erhöhte Dosis wurde benötigt, da Typ C1 eine geringere spezifische Toxizität besitzt als die Typen A und B. Das Injektionsvolumen betrug 1 ml. Die Gaumenmuskulatur erschlaffte daraufhin innerhalb von 3 - 5 Tagen. Die Wirkung des Toxins hielt für ca. 14 Wochen an. Nach dieser Zeitspanne traten, zuerst leise, dann immer lauter werdend, die Schnarchgeräusche wieder auf.

Sowohl subjektiv (Befragung des Partners) als auch objektivierbar durch Messungen wurde eine Reduktion des Schnarchens festgestellt. Der Grad der Erschlaffung der Gaumenmuskel wurde, wie schon unter Beispiel 1 beschrieben, objektiviert. Schluck- oder Sprechstörungen traten auch nach Injektion dieses Subtyps nicht auf.

Referenzen

Ahnert-Hilger G, Bigalke H: Molecular aspects of tetanus and botulinum neurotoxin poisoning. *Progress Neurobiol* 46: 83-96, 1995.

Cardoso F, Jankovic J: Clinical use of botulinum neurotoxins. *Top Microbiol Immunol* 195: 123-141, 1995.

Göschel H., Wohlfarth K., Frevert J. et al: Botulinum A Toxin Therapy: Neutralizing and Nonneutralizing Antibodies - Therapeutic Consequences. *Experimental Neurology* 14: 96-102, 1997

He J, Kryger MH, Zorich FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 94: 9-14. 1988.

Hoch CC, Reynolds CF III, Kupfer DJ, et al: Sleep disordered breathing in normal and pathologic aging. *J Clin Psychol* 47: 499-503, 1986.

Hoffstein V, Mateika JH, Mateika S: Snoring and sleep architecture. *Am Rev Respir Dis* 143: 92-96, 1991

Kleitman N: Sleep and wakefulness. Chicago, The University of Chicago Press, 1963.

Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, et al: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* i: 893-896, 1985.

Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, et al: Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 294: 16-19, 1987.

Lugaresi E., Cirignotta F., Montagna P. et al: Snoring: Pathogenic, Clinical, and Therapeutic Aspects. In Abnormal Sleep. 621-629, 1994

Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, et al: Staging of heavy snorers disease. A proposal. Bull Eur Physiopathol Respir 19:590-594, 1983.

Schiavo G, Montecucco C: The structure and mode of action of botulinum and tetanus toxin. Clostridia: Mol Biol Pathog , 295-321, 1997.

Schönweiler R, Wohlfahrt K, Dengler R, Ptak M: Supraglottal injection of botulinum toxin type A in adductor type spasmodic dysphonia with both intrinsic and extrinsic hyperfunction. Laryngoscope 108: 55-63, 1998.

Waller PC, Bhopal RS: Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. Lancet i: 143-146, 1989.

Patentansprüche

1. Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, **gekennzeichnet** durch hochreines Clostridium-toxin BoNT/A.
2. Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, **gekennzeichnet** durch hochreines Clostridium-toxin BoNT/B, BoNT/C1, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F und/oder BoNT/G.
3. Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, **gekennzeichnet** durch hochreines Clostridium-toxin TeNT.
4. Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, **gekennzeichnet**
 - (i) durch ein Hybridprotein als Clostridium-toxin, bestehend aus einer leichten Untereinheit eines Clostridium-toxins der folgenden Gruppe und aus einer schweren Untereinheit eines anderen Clostridium-toxins derselben folgenden Gruppe, bestehend aus: BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C1, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G und TeNT; oder

- (ii) durch ein Gemisch von Hybridproteinen gemäß (i).
5. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch einen Komplex, umfassend
- (i) ein Clostridium-toxin gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein Hybridprotein gemäß Anspruch 4 und
- (ii) ein oder mehrere therapeutisch verträgliche Hämagglutinine und/oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche nicht-toxische Proteine.
6. Therapeutikum nach Anspruch 5, **gekennzeichnet** durch einen Komplex vom Wildtyp.
7. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß es sich bei dem Clostridium-toxin um ein rekombinantes Protein handelt.
8. Therapeutikum nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß es sich bei dem Clostridium-toxin um ein lyophilisiertes Produkt handelt.
9. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch **gekennzeichnet**, daß es als wässrige Lösung vorliegt, insbesondere als wässrige Injektionslösung.
10. Therapeutikum nach Anspruch 9, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Clostridium-toxin oder sein Komplex in physiologischer Kochsalzlösung vorliegen.
11. Therapeutikum nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet** durch Liposomen als Träger für das Clostridium-toxin oder seinen Komplex.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 38/16, A61P 11/00		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/33863 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 2000 (15.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09791 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Dezember 1999 (10.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 56 897.5 10. Dezember 1998 (10.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIOTECON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULTING MBH [DE/DE]; Tegeler Weg 33, D-10589 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BIGALKE, Hans [DE/DE]; Böttcherstrasse 4, D-30419 Hannover (DE). FREVERT, Jürgen [DE/DE]; Weimarerstrasse 6, D-10625 Berlin (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 2. November 2000 (02.11.00)
(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR THE SUPPRESSION OF SNORING NOISES (54) Bezeichnung: THERAPEUTIKUM ZUR UNTERDRÜCKUNG VON SCHNARCHGERÄUSCHEN (57) Abstract <p>The invention relates to a therapeutic agent for the suppression of snoring noises which consists of a clostridium toxin or a complex of said toxin or contains a toxin or toxin complex.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Therapeutikum zur Unterdrückung von Schnarchgeräuschen, das durch ein Clostridium-toxin oder einen Komplex dieses Toxins oder einen Gehalt an Toxin oder Komplex gekennzeichnet ist.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/09791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/16 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30 April 1996 (1996-04-30) the whole document ---	1,8-10
Y	US 4 551 473 A (SCHOSSOW GEORGE W) 5 November 1985 (1985-11-05) column 2, line 27 -column 4, line 51 ---	1-3,5-10
Y	US 5 721 215 A (AOKI KEI ROGER ET AL) 24 February 1998 (1998-02-24) column 1, line 1 -column 3, line 12 ---	1-3,5-10
Y	WO 94 00481 A (ASS SYNAPSE BIOLOG) 6 January 1994 (1994-01-06) page 5, line 1 -page 6, line 5 page 8, line 1 -page 13, line 30 claims 1,6-8,11-15 --- -/--	1-3,5-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2000

Date of mailing of the international search report

25/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stein, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No
PCT/EP 99/09791

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HAMBLETON P: "CLOSTRIDIUM BOTULINUM TOXINS: A GENERAL REVIEW OF INVOLVEMENT IN DISEASE, STRUCTURE, MODE OF ACTION AND PREPARATION FOR CLINICAL USE" JOURNAL OF NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FUER NEUROLOGIE, DE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 239, no. 1, 1992, pages 16-20, XP002009346 ISSN: 0340-5354 the whole document ----	1-3,5-10
A	WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22 December 1994 (1994-12-22) page 1, line 1 - line 16 page 4, line 7 -page 5, line 15 page 8, line 20 -page 9, line 20 claims 1-25 -----	1-11
A	HENESON N: "DEADLY TOXIN CALMS EXCITED MUSCLES" NEW SCIENTIST, GB, NEW SCIENCE PUBLICATIONS, LONDON, no. 1746, 8 December 1990 (1990-12-08), page 24 XP002025654 ISSN: 0028-6664 the whole document -----	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09791

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A WO 9611699 A US 5756468 A	06-05-1996 25-04-1996 26-05-1998
US 4551473 A	05-11-1985	NONE	
US 5721215 A	24-02-1998	AU 716374 B AU 2341797 A CA 2249196 A EP 0889731 A WO 9734624 A	24-02-2000 10-10-1997 25-09-1997 13-01-1999 25-09-1997
WO 9400481 A	06-01-1994	AU 1629297 A AU 4646393 A CA 2138020 A EP 0654040 A JP 8506083 T	15-05-1997 24-01-1994 06-01-1994 24-05-1995 02-07-1996
WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B AU 7101894 A EP 0702559 A JP 8511537 T	06-11-1997 03-01-1995 27-03-1996 03-12-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Klassifizierungssymbole

PCT/EP 99/09791

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/16 A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30. April 1996 (1996-04-30) das ganze Dokument	1,8-10
Y	US 4 551 473 A (SCHOSSOW GEORGE W) 5. November 1985 (1985-11-05) Spalte 2, Zeile 27 -Spalte 4, Zeile 51	1-3,5-10
Y	US 5 721 215 A (AOKI KEI ROGER ET AL) 24. Februar 1998 (1998-02-24) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 12	1-3,5-10
Y	WO 94 00481 A (ASS SYNAPSE BIOLOG) 6. Januar 1994 (1994-01-06) Seite 5, Zeile 1 -Seite 6, Zeile 5 Seite 8, Zeile 1 -Seite 13, Zeile 30 Ansprüche 1,6-8,11-15	1-3,5-10
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stein, A

INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09791

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HAMBLETON P: "CLOSTRIDIUM BOTULINUM TOXINS: A GENERAL REVIEW OF INVOLVEMENT IN DISEASE, STRUCTURE, MODE OF ACTION AND PREPARATION FOR CLINICAL USE" JOURNAL OF NEUROLOGY - ZEITSCHRIFT FÜR NEUROLOGIE, DE, SPRINGER VERLAG, BERLIN, Bd. 239, Nr. 1, 1992, Seiten 16-20, XP002009346 ISSN: 0340-5354 das ganze Dokument ---	1-3,5-10
A	WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 16 Seite 4, Zeile 7 -Seite 5, Zeile 15 Seite 8, Zeile 20 -Seite 9, Zeile 20 Ansprüche 1-25 ---	1-11
A	HENESON N: "DEADLY TOXIN CALMS EXCITED MUSCLES" NEW SCIENTIST, GB, NEW SCIENCE PUBLICATIONS, LONDON, Nr. 1746, 8. Dezember 1990 (1990-12-08), Seite 24 XP002025654 ISSN: 0028-6664 das ganze Dokument -----	4

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Pat. Aktenzeichen

PCT/EP 99/09791

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A WO 9611699 A US 5756468 A	06-05-1996 25-04-1996 26-05-1998
US 4551473 A	05-11-1985	KEINE	
US 5721215 A	24-02-1998	AU 716374 B AU 2341797 A CA 2249196 A EP 0889731 A WO 9734624 A	24-02-2000 10-10-1997 25-09-1997 13-01-1999 25-09-1997
WO 9400481 A	06-01-1994	AU 1629297 A AU 4646393 A CA 2138020 A EP 0654040 A JP 8506083 T	15-05-1997 24-01-1994 06-01-1994 24-05-1995 02-07-1996
WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B AU 7101894 A EP 0702559 A JP 8511537 T	06-11-1997 03-01-1995 27-03-1996 03-12-1996